

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

Document ID: JP 11001441 A

L5: Entry 11 of 13

File: JPAB

Jan 6, 1999

PUB-NO: JP411001441A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 11001441 A

TITLE: BASE FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION AND PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PREPARATION
CONTAINING THE SAME

PUBN-DATE: January 6, 1999

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

HIRANO, MUNEHICO

MAKI, MASAYOSHI

INT-CL (IPC): A61 K 47/10; A61 K 47/10; A61 K 9/70; A61 K 31/565; A61 K 31/57

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject base good in the solubility, stability and skin infiltrativity of the medicinal ingredient, low in skin irritancy, and stable in physical properties, by including a styrene-isoprene-styrene block copolymer, hexylene glycol, etc.

SOLUTION: This base for percutaneous absorption contains (A) 10-30 wt.% of a styrene-isoprene-styrene block copolymer, (B) 10-60 wt.% of a softening agent such as liquid paraffin, (C) 20-60 wt.% of a tackifying resin such as alicyclic saturated hydrocarbon resin, and (D) 1-10 wt.% of hexylene glycol. The medicinal ingredient for this base is an estrogen such as estradiol or progesterone such as norethisterone acetate at a level of 0.1-10 wt.%, being used as a cataplasm for virtually anhydrous plasters.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-1441

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月6日

(51) Int.Cl.*	識別記号	F I	
A 6 1 K 47/10	A E K	A 6 1 K 47/10	A E K E G
9/70	3 6 3	9/70	3 6 3
31/565		31/565	
31/57		31/57	
審査請求 未請求 請求項の数 9 F D (全 11 頁)			
(21) 出願番号	特願平10-121664	(71) 出願人	000160522 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
(22) 出願日	平成10年(1998) 4月16日	(72) 発明者	平野 宗彦 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製 薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平9-115254	(72) 発明者	▲横▼ 正義 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製 薬株式会社内
(32) 優先日	平 9 (1997) 4月16日	(74) 代理人	弁理士 佐伯 憲生
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 経皮吸収用基剤及び該基剤を含有する経皮吸収製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 本発明は、薬効成分の溶解性及び安定性の向上、薬効成分の皮膚透過性の向上、低い皮膚刺激、及び、基剤物性の安定化に優れた経皮吸収用基剤、及び、それに薬物を含有してなる経皮吸収製剤を提供する。

【解決手段】 本発明は、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂、及び、ヘキシレングリコールを含有してなる経皮吸収用基剤、及び、それに薬物を含有してなる経皮吸収製剤に関する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂、及び、ヘキシレングリコールを含有してなる経皮吸収用基剤。

【請求項2】 ヘキシレングリコールの含有量が1～10重量%である請求項1に記載の経皮吸収用基剤。

【請求項3】 製剤全量に対し、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体が10～30重量%、軟化剤が10～60重量%、粘着付与樹脂が20～60重量%、及び、ヘキシレングリコールが1～10重量%含有されてなる請求項1又は2に記載の経皮吸収用基剤。

【請求項4】 ヘキシレングリコールが薬物の吸収促進剤及び/又は溶解剤である請求項1～3のいずれか1項に記載の経皮吸収用基剤。

【請求項5】 請求項1～4のいずれか1項に記載の経皮吸収用基剤に薬物を含有してなる経皮吸収製剤。

【請求項6】 薬物を0.1～10重量%配合してなる請求項5に記載の経皮吸収製剤。

【請求項7】 薬物が卵胞ホルモン及び/または黄体ホルモンである請求項5又は6に記載の経皮吸収製剤。

【請求項8】 卵胞ホルモンがエストラジオール及びその誘導体であり、その配合量が0.1～5重量%である請求項7に記載の経皮吸収製剤。

【請求項9】 黄体ホルモンがノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン及びその誘導体であり、その配合量が0.5～10重量%である請求項7に記載の経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は経皮薬物治療の分野に関するものであり、基剤成分にスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂、及び、ヘキシレングリコールを使用することにより薬物の溶解性及び皮膚透過性を良好にした経皮吸収製剤であって、予定量の薬剤を正確かつ確実に患者に適用することのできることを特徴とする経皮吸収製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】卵胞ホルモンに含まれるエストラジオールは、女性の生殖可能な時期に卵巣より分泌されるものである。従って、閉経前後の女性は主としてエストラジオールの欠乏を来し、更年期障害や月経異常等の症状が生じる。現在これらの症状を改善する目的で経口剤投与等による治療法が行われているものの、胃腸等の消化管や肝臓等により迅速に代謝され不活化されるため、充分な薬効発現を期待するためには高用量のエストラジオールを服用しなければならない。また高用量のため副作用等の発現性が高まる恐れがある。そこで、経皮投与でエストラジオールの代謝を少なくし血中に到達させ治療に供しようとする試みがなされている。一方、他のホル

2

モンである黄体ホルモンを経皮より吸収させエストラジオール投与における副作用を抑える検討もなされている。特開平4-342532号公報にはエストラジオールと黄体ホルモンを薬効成分とし、粘着剤として2-エチルヘキシルアクリレートとN-ビニル-2-ピロリドンからなるアクリル系粘着剤を主成分とする経皮吸収製剤が提案されている。しかし、アクリル系粘着剤は薬物放出性が低く、皮膚に対する刺激も強く長期連続投与に耐え難いものである。

【0003】また、特公平6-51623号公報にはヒドロキシプロピルセルロースとエタノールからなるゲルに、薬効成分であるエストラジオールと酢酸ノルエチステロンを溶解させ、これをリザーバー型とし、浸透性調節膜で薬効成分の放出を制御する方法が提案されている。しかし、エタノールは皮膚刺激性が強く貼付部位に高い頻度で発赤が生じる等の副作用等に問題があった。一方、国際公開WO91/17752号公報、特開平5-148145号公報にはクロタミンを溶解剤として使用したスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体からなる経皮吸収貼付剤が提案されている。しかし溶解剤にクロタミンを用いるとスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体自身がクロタミンに溶解され期待した凝集力が得られないなど安定性に問題があった。

【0004】ヘキシレングリコール（一般名。化学名は2-メチル-2,4-ペンタンジオール）は通常保湿剤、溶剤、工業用クリーニング剤、水圧流体、皮革繊維などの軟化剤及び柔軟剤、インキ用剤、写真用剤などに用いられる。特開平7-109220号公報、特開平8-53338号公報にはヘキシレングリコールを抗菌剤として使用した外用剤が提案されている。

【0005】また、国際公開WO96/19976号公報、特開平7-138153号公報にはヘキシレングリコールを吸収促進剤として使用した外用剤が提案されている。しかし、ヘキシレングリコールはアクリル基剤との相溶性が高く十分な吸収促進効果を得るためにはヘキシレングリコールを多量に配合する必要があった。さらにヘキシレングリコールの多量配合による付着性の低下及び製剤の基本的な物性に影響をもたらすなどの問題があった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】以上の問題点に鑑み、本発明者らは、

1) 薬効成分の溶解性及び安定性の向上

2) 薬効成分の皮膚透過性の向上

3) 低い皮膚刺激

4) 基剤物性の安定化

を図った経皮吸収製剤または基剤を提供することを目的とし、鋭意検討を続けた結果、本発明の完成に至ったものである。

50

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、基剤成分としてスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂及びヘキシレングリコールを使用することにより良好な凝集力、物性の安定化、さらに薬物の溶解性及び安定性、皮膚透過性を良好にした経皮吸収用基剤が得られることを見出し本発明に至った。

【0008】本発明は、スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂、及び、
10 経皮吸収促進作用を有するに十分な量または薬物を溶解するに十分な量のヘキシレングリコールを含有してなる経皮吸収用基剤に関する。また、本発明は、薬物、及び、経皮吸収用基剤を含有してなる経皮吸収製剤に関する。より詳細には、本発明は基剤成分としてスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂、及び、ヘキシレングリコールを含有してなる経皮吸収貼付剤用基剤、及び、当該経皮吸収用基剤と薬物を含有してなる経皮吸収貼付剤に関する。本発明の経皮吸収貼付剤を患者皮膚へ貼付した後においては治療に有効な量の薬物が正確かつ確実に放出されることが可能であり、本発明は経皮吸収貼付剤を提供することにある。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の経皮吸収製剤の有効成分となる薬物については生理的に活性な物質で経皮吸収性を有する必要がある。または経皮吸収された後に生理活性を示すようないわゆるプロドラッグであってもよい。または、薬学的に許容される無機または有機の付加塩であってもよい。本発明の経皮吸収製剤の薬物としては、好ましくは卵胞ホルモンや黄体ホルモンその誘導体などの女性ホルモンが挙げられる。例えば、活性成分としては、卵胞ホルモンとして、エストラジオール、エストロン、エストリオール、エキリン、エキレニンまたはそれらの誘導体等が挙げられるが、好ましくは本発明の経皮吸収製剤には主にエストラジオールが用いられる。また、黄体ホルモンとしては、プロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジドロゲステロン、酢酸クロルマジノン、エチステロン、ジメチステロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、エナント酸ノルエチステロン、酢酸エチノジオール、酢酸メゲストロールまたはアリルエストレノール等が挙げられるが、好ましくは本発明の経皮吸収製剤には主に酢酸ノルエチステロンが用いられる。

【0010】その他に本発明の経皮吸収製剤に有効な薬物としては例えば制吐剤（例：グラネセトン、アゼトロン、オランダセトン、ラモセトン等）、鎮痛治療剤（例：オキシブチニン等）、アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害剤（例：カプトプリル、デラプリル）、Ca拮抗剤（例：ニフェジピン等）、冠血管拡張剤（例：ジルトチアゼム、ニコランジル等）、局所麻酔剤（例：リド

カイン、プロカイン等）、胸腺ホルモン（例：血清胸腺因子）、筋弛緩剤（例：チザニジン、エベリゾン、ダントロレン等）、興奮覚醒剤、抗高圧剤（例：アルブレンロール、ニフェジピン等）、抗腫瘍剤、向精神薬（例：イミピラミン、フェンタニール、モルヒネ等）、抗生物質、抗パーキンソン剤（例：アマンタジン、レボドパ等）、抗ヒスタミン剤、抗めまい剤（例：ジフェニドール、ベタヒスチン等）、催眠鎮静剤、消炎鎮痛剤（例：インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナク、イブプロフェン、フルルビプロフェン、フェルビナク、ケトロラク等）自律神経用剤、心臓・血管系薬剤（例：ベンゾチアゼピン等）、鎮咳去痰剤（例：ケトチフェン、ツロブテロール、トラニラスト等）、脳循環代謝改善剤（例：ビンボセチン等）、ビタミン剤、ポリペプチド系のホルモン剤（ルーティイナジジングホルモンーリリージジングホルモン、サイトロロピンリリージジングホルモン等）、末梢血管拡張剤、免疫調節剤（例：ポリサッカライド類、オーラノフィン、ロベンザリット等）、利尿剤（例：ヒドロフルメチアジド等）、糖尿病用剤（例：トルブタミド等）、痛風治療剤（例：コルヒチン等）などの種類の薬物が使用でき、配合目的によって異なるが治療に有効な量として通常薬剤に対して0.1～10重量%の配合量が好ましく用いられる。また、これらの薬物は相互作用による不都合が生じない場合には必要に応じて2種類以上の併用も可能である。

【0011】本発明の経皮吸収用基剤におけるスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂、及び、ヘキシレングリコールの組み合わせは、従来のゴム系基剤では考えられない多量の薬物を含有させることが可能となり、しかもアクリル系単独では得られない高い薬物の放出を得ることができる。また、ヘキシレングリコールは、基剤成分、特にスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体を実質的に溶解しない、又は実質的な溶解がみられない範囲で使用する
40 ことができるので、良好な凝集力、安定性を得ることができる。

【0012】これらの成分の製剤全量に対する含有量は以下の通りである。スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体は10～30重量%、好ましくは13～27重量%、さらに好ましくは15～25重量%、軟化剤は10～60重量%、好ましくは12～55重量%、さらに好ましくは15～50重量%、粘着付与樹脂は20～60重量%、好ましくは23～57重量%、さらに好ましくは25～50重量%で、この範囲の組み合わせが最も本発明の効果を有する。スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体が上記範囲より少ないと凝集力が不十分となり、上記範囲より多いと製剤の柔軟性が少なく付着性に問題が生じる。軟化剤が、上記範囲より少ないと製剤の柔軟性が少なく付着性に問題が生じ、上

5

記範囲より多いと柔軟性は大きくなるものの製剤凝集力に問題が生じる。粘着付与樹脂は、上記の範囲内で適度な粘着性及びヘキシレングリコールとの相溶性を有する。粘着付与樹脂が、上記の範囲外ではヘキシレングリコールの十分な配合及びヘキシレングリコールによる十分な吸収促進効果が得られない。

【0013】本発明の成分であるヘキシレングリコールは化粧品原料として保湿剤及び抗菌剤として使用されることが知られているが、本発明においては薬効成分の吸収促進剤及び／または溶解剤として十分な量を配合する必要があり、その配合量は1~10重量%、好ましくは1.5~8重量%、より好ましくは2~7重量%である。配合量が1重量%以下では基剤物性の安定化、薬効成分の溶解性及び吸収促進効果が不十分であり10重量%以上ではヘキシレングリコールによるブリーディングが生じる。

【0014】本発明の経皮吸収用基剤に配合されるヘキシレングリコールは、他の吸収促進剤及び／又は溶解剤と併用して使用することもできるが、他の吸収促進剤又は溶解剤と併用せずにヘキシレングリコールを単独で使用するほうが好ましい。本発明の経皮吸収製剤は、貼付剤が好ましく、本発明の経皮吸収貼付剤は支持体上に、薬物及び経皮吸収用基剤からなる薬物含有層を実質的に単層として設けておけば十分であるが、薬物の吸収に影響を与えないならば、他の層を設けて多層とすることもできる。本発明の経皮吸収貼付剤の剤型は、硬膏剤が好ましく、特に実質的に無水の硬膏剤が好ましい。

【0015】スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としては例えばセル化学製のスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（商品名：カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111）、日本合成ゴム社製のスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（商品名：JSR5000、JSR5100）、日本ゼオン社製のスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（商品名：クイントック3421）等が挙げられる。

【0016】軟化剤としては、流動パラフィン、ポリブテン、ヒマシ油、綿実油、パーム油、ヤシ油、プロセソイル等の軟化剤が例示される。粘着付与樹脂としては脂環族飽和炭化水素樹脂（例えばアルコンP-100（商品名））、ロジエンステル（例えばKE-311、KE-100（商品名））、スーパーエステルS-100（商品名）、水素脂環族系炭化水素（例えばエスコレックス300（商品名））、テルペン系水素添加樹脂（例えばクリアロンP-105（商品名））、水添ロジエンステル（例えばフォーラル105（商品名））等の粘着付与樹脂が例示される。

【0017】次に本発明の支持体となるフィルムは、薬剤の漏出・揮散・吸着の防止のためにいわゆるバリア性に優れるなどの性質を有する必要がある。また、装置を

6

皮膚に貼付した際の適度な柔軟性があることが好ましい。支持体の素材としては、上記の条件を備えていはいば特に限定はされないが、具体的にはアルミニウム、エチレンビニルアセテート共重合体またはそのケン化物、酢酸セルロース、セルロース、ナイロン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリプロピレンなどが例としてあげられる。これらの素材は、フィルム状にするか、または必要に応じて紙・布状にしたものをフィルムと積層したり積層フィルム状に加工し、あるいは、アルミニウム蒸着、セラミック蒸着などの処理を行い、バリア性を改良することができる。

【0018】剥離ライナー層となるフィルムについては装置の保存中においては薬剤層からの漏出揮散等を阻止できることが必要であり、また、この剥離ライナー層は装置の使用の際に剥離除去可能でなければならない。剥離ライナーフィルムの素材は具体的にはアルミニウム、セルロース、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等が使用可能であり必要に応じてこれらのフィルムを積層してもよい。また、その表面をシリコンあるいはフルオロカーボン等で処理するかまたはライナー素材中に周知の添加剤を配合するなどして剥離性を調整したりバリア性を調整してもよい。剥離ライナーには剥離する際のハンドリングが容易となるよう剥離のためのつまみ部を設けることができる。

【0019】さらに接着性・安全性・安定性の調製のために必要に応じて周知の添加剤を配合することができる。具体的には、ポリイソブチレンなどの粘着剤又は接着剤、ジブチルヒドロキシトルエンなどの抗酸化剤、スミカゲルSP-520（商品名）、アクアキープ10SH（商品名）、アラソープ800F（商品名）、サンウェット1M-1000MPS（商品名）等の吸水性高分子、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、二酸化チタン、シリカ類等の無機充填剤、溶解助剤としてエキセル（商品名）等のグリセリン脂肪酸エステル及びクロタミトン等、吸収促進剤としてカルコール（商品名）等の脂肪アルコール、保湿剤としてクエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、グリセリン等が適宜適量含有される。

【0020】次に本発明の経皮吸収製剤の製造方法について説明する。本発明の経皮吸収製剤は、例えば、薬効成分及びヘキシレングリコールを除くすべての基剤成分を加熱溶解した後、薬効成分及びヘキシレングリコールを加え均一に混合し、必要に応じて、上記の支持体に展着後ライナーで覆い、所望の形状に切断し、製品となすかあるいは一旦剥離処理の施されたフィルムに展着後適当な支持体に圧着転写し製品となすこともできる。また、すべての成分をヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解させた後、上記の支持体に展着後、有機溶剤を除去しライナーで覆い、所望の形状に切断し、製品となすか、あるいは一旦、剥離処理の施されたフィ

7

ルムに展着後、有機溶剤を除去し、適当な支持体に圧着転写し、製品となすこともできる。

【0021】

【発明の効果】このようにして得られた本発明の経皮吸収剤、好ましくは、経皮吸収貼付剤は、薬効成分の溶解性及び安定性、皮膚透過性を高め、基剤の良好な凝集力及び物性の安定化という効果を有する。本発明の経皮吸収剤は薬剤組成の自由度が高いので安定性、有効性*

実施例1

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	10
流動パラフィン	60
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂	20
商品名：アルコンP-100）	
ポリイソブチレン	7.4
ヘキシレングリコール	1
ジブチルヒドロキシルエーテル	1
エストラジオール	0.1
酢酸ノルエチステロン	0.5

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ ※合剤剤とした。
に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混※20 【0024】

実施例2

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	30
流動パラフィン	10
粘着付与剤（ロジンエステル 商品名：KE-311）	24
ポリイソブチレン	10
ヘキシレングリコール	10
ジブチルヒドロキシルエーテル	1
エストラジオール	5
酢酸ノルエチステロン	10

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ 30★合剤剤とした。
に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混★ 【0025】

実施例3

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	29
粘着付与剤（水添ロジンエステル	30
商品名：フォーラル105）	
ポリイソブチレン	10
ヘキシレングリコール	7
ジブチルヒドロキシルエーテル	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ ☆合剤剤とした。
に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混☆ 【0026】

実施例4

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	35
粘着付与剤（水添ロジンエステル	30
商品名：フォーラル105）	
ポリイソブチレン	10
ヘキシレングリコール	1

8

*を好適に設計する上でのメリットは大きい。

【0022】

【実施例】以下、実施例、試験例を挙げて本発明の経皮吸収貼付剤をより詳細に説明するが、本発明がこれらの例に限定されるものではない。なお、実施例、比較例の数値はすべて重量%である。

【0023】

9	10
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ *合製剤とした。 に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混* 【0027】	
実施例5	
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	24
粘着付与剤(水添ロジンエステル	30
商品名:フォーラル105)	
ポリイソブチレン	12
ヘキシレングリコール	10
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ ※合製剤とした。 に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混※ 【0028】	
実施例6	
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	21
粘着付与剤(水添ロジンエステル	25
商品名:フォーラル105)	
ポリイソブチレン	10
ヘキシレングリコール	8
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	5
酢酸ノルエチステロン	10
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ ★合製剤とした。 に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混★ 【0029】	
実施例7	
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	15
流動パラフィン	15
粘着付与剤(水添ロジンエステル	60
商品名:フォーラル105)	
ポリイソブチレン	7.4
ヘキシレングリコール	1
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	0.1
酢酸ノルエチステロン	0.5
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ 40☆合製剤とした。 に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混☆ 【0030】	
実施例8	
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	30
粘着付与剤(水添ロジンエステル	30
商品名:フォーラル105)	
ポリイソブチレン	10
ヘキシレングリコール	7
ジブチルヒドロキシトルエン	1
オキシブチニン	2

11	12
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してオキシブチニン製剤とした。	*【0031】
実施例9	
スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	35
粘着付与剤（水添ロジンエステル 商品名：フォーラル105）	30
ポリイソブチレン	10
ヘキシレングリコール	1
ジブチルヒドロキシルエン	1
チザニジン	3
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してチザニジン製剤とした。	※【0032】
実施例10	
スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	24
粘着付与剤（水添ロジンエステル 商品名：フォーラル105）	30
ポリイソブチレン	12
ヘキシレングリコール	10
ジブチルヒドロキシルエン	1
ケトプロフェン	3
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してケトプロフェン製剤とした。	★【0033】
実施例11	
スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	28
粘着付与剤（水添ロジンエステル 商品名：フォーラル105）	25
ポリイソブチレン	15
ヘキシレングリコール	8
ジブチルヒドロキシルエン	1
グラニセトロン	3
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してグラニセトロン製剤とした。	☆【0034】
実施例12	
スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	15
流動パラフィン	15
粘着付与剤（水添ロジンエステル 商品名：フォーラル105）	58.6
ポリイソブチレン	7.4
ヘキシレングリコール	1
ジブチルヒドロキシルエン	1
ツロブテロール	2
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してツロブテロール製剤とした。	◆【0035】
比較例1（ヘキシレングリコール未配合）	
スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	36
粘着付与剤（水添ロジンエステル	30

13		14
	商品名：フォーラル105)	
	ポリイソブチレン	10
	ジブチルヒドロキシトルエン	1
	エストラジオール	1
	酢酸ノルエチステロン	2
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ *合製剤とした。		
に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混* 【0036】		
	比較例2 (溶解剤クロタミトン)	
	スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	20
	流動パラフィン	29
	粘着付与剤 (水添ロジンエステル	30
	商品名：フォーラル105)	
	ポリイソブチレン	10
	クロタミトン	7
	ジブチルヒドロキシトルエン	1
	エストラジオール	1
	酢酸ノルエチステロン	2
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ ※合製剤とした。		
に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混※ 【0037】		
	比較例3 (アクリル基剤)	
	TS-620 (アクリル酸、アクリル酸-2-エチル	89
	共重合樹脂エポキシ：日本カーバイド製)	
	ヘキシレングリコール	8
	エストラジオール	1
	酢酸ノルエチステロン	2
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ ★合製剤とした。		
に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混★ 【0038】		
	比較例4	
	スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	5
	流動パラフィン	65
	粘着付与剤 (水添ロジンエステル	10
	商品名：フォーラル105)	
	ポリイソブチレン	3.4
	ヘキシレングリコール	15
	ジブチルヒドロキシトルエン	1
	エストラジオール	0.1
	酢酸ノルエチステロン	0.5
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ ☆合製剤とした。		
に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混☆ 【0039】		
	比較例5	
	スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	35
	流動パラフィン	5
	粘着付与剤 (水添ロジンエステル	32
	商品名：フォーラル105)	
	ポリイソブチレン	3
	ヘキシレングリコール	7
	ジブチルヒドロキシトルエン	1
	エストラジオール	6
	酢酸ノルエチステロン	11
この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさ ◆50◆に切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混		

15

16

合製剤とした。

* * 【0040】

比較例6

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	29
粘着付与剤(水添ロジンエステル	36.5
商品名: フォーラル105)	
ポリイソブチレン	10
ヘキシレングリコール	0.5
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方て上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0041】試験例

試験例1. 基剤への薬効成分の溶解安定性試験

実施例1、2、3、4、5、6、7及び比較例1、4、6の各試験片を50°C・3ヶ月間保存し各試験片からの結晶析出またはブリーディングを観察した。その結果を表1に示す。比較例1、6では結晶の析出が観察され 20
た。比較例4にはヘキシレングリコールのブリーディングが観察された。実施例に結晶の析出及びブリーディングは観察されなかった。

【0042】

【表1】

※

30

40

	結晶化観察 50°C・3M	ブリーディング の観察 50°C・3M
実施例1	結晶析出なし	ブリーディングなし
実施例2	結晶析出なし	ブリーディングなし
実施例3	結晶析出なし	ブリーディングなし
実施例4	結晶析出なし	ブリーディングなし
実施例5	結晶析出なし	ブリーディングなし
実施例6	結晶析出なし	ブリーディングなし
実施例7	結晶析出なし	ブリーディングなし
比較例1	結晶析出あり	ブリーディングなし
比較例4	結晶析出なし	ブリーディングあり
比較例6	結晶析出あり	ブリーディングなし

【0043】試験例2. 性状の確認

実施例3及び比較例2、4の各試験片を50°C・3ヶ月間保存し各試験片の外観及び性状を観察した。その結果を表2に示す。実施例3には基剤の流れだしは認められなかったが比較例2、4では基剤の流れだしが認められた。

【0044】

【表2】

17

	50°C・3M
実施例3	変化なし
比較例2	流れだしあり
比較例4	流れだしあり

【0045】試験例3. 皮膚透過試験

実施例3及び比較例2、3の試験片につきFranz型拡散セルを用いてヘアレスマウス（6週齢、雄）背部皮膚透過試験（温度37°C）を行った。試験開始後所要時間ごとにレセプター液を採取しその直後にレセプター液を補充し採取レセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。各試験片のサンプル数はそれぞれ3個づつとした。結果を図1、2に示す。

*

	剥離 なし	剥離 あり	1/4	1/2	3/4	剥落	合計 (人)
実施例1	9	—	1	—	—	—	10
実施例2	8	1	1	—	—	—	10
実施例3	9	1	—	—	—	—	10
比較例4	—	—	—	1	3	6	10
比較例5	—	—	1	7	1	1	10

【0049】

【発明の効果】本発明によれば、基剤成分としてスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂及びヘキシレングリコールを使用することにより良好な凝集力、物性の安定化、さらに薬物の溶解性及び安定性、皮膚透過性を良好にした経皮吸収用基剤及びそれを用いた経皮吸収製剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、実施例3、比較例2及び比較例3の製剤について、ヘアレスマウス皮膚透過試験によるエスト

18

*す。実施例3は及び比較例2、3に比較して良好な薬物透過性を示した。

【0046】試験例4. 放出試験

実施例3及び比較例1、6の試験片につき放出試験を回転シリンダー法により行った。試験条件としては試験液900ml、試験液温度32.0±0.5°C、シリンダー回転数50rpmで行った。結果を図3、4に示す。比較例1、6の試験片に対し実施例3では良好な薬効成分の放出が得られた。

10 【0047】試験例5. 付着性試験

実施例1、2、3の試験片と比較例4、5の試験片につき下記の手法により付着性試験を行った。10人の被験者（健康人、男性）の上腕部に試験片を貼り24時間貼付した後付着性を評価した。その結果を表3に示す。比較例では1/2以上剥離がほとんどにみられたが実施例では剥離なしがほとんどであった。

【0048】

【表3】

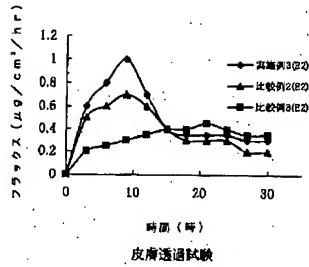
※ラジオール（E₂）の皮膚透過性を示したものである。

40 【図2】図2は、実施例3、比較例2及び比較例3の製剤について、ヘアレスマウス皮膚透過試験、酢酸ノルエチステロン（NETA）の皮膚透過性を示したものである。

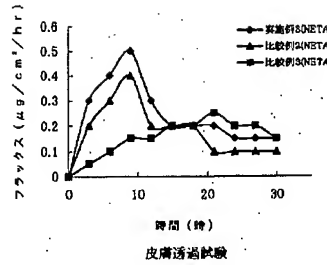
【図3】図3は、実施例3、比較例1及び比較例6の製剤について、エストラジオール（E₂）の放出試験の結果を示したものである。

【図4】図4は、実施例3、比較例1及び比較例6の製剤について、酢酸ノルエチステロン（NETA）の放出試験の結果を示したものである。

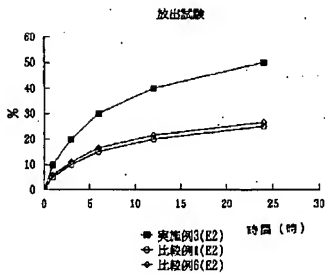
【図1】



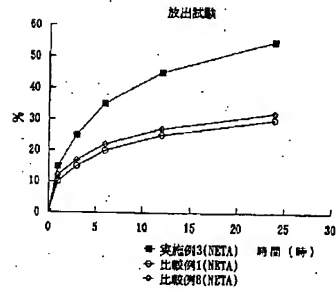
【図2】



【図3】



【図4】



WEST

☐ Generate Collection☐ Print

L5: Entry 11 of 13

File: JPAB

Jan 6, 1999

PUB-NO: JP411001441A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 11001441 A

TITLE: BASE FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION AND PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PREPARATION CONTAINING THE SAME

PUBN-DATE: January 6, 1999

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

HIRANO, MUNEHICO

MAKI, MASAYOSHI

INT-CL (IPC): A61 K 47/10; A61 K 47/10; A61 K 9/70; A61 K 31/565; A61 K 31/57

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject base good in the solubility, stability and skin infiltrativity of the medicinal ingredient, low in skin irritancy, and stable in physical properties, by including a styrene-isoprene-styrene block copolymer, hexylene glycol, etc.

SOLUTION: This base for percutaneous absorption contains (A) 10-30 wt.% of a styrene-isoprene-styrene block copolymer, (B) 10-60 wt.% of a softening agent such as liquid paraffin, (C) 20-60 wt.% of a tackifying resin such as alicyclic saturated hydrocarbon resin, and (D) 1-10 wt.% of hexylene glycol. The medicinal ingredient for this base is an estrogen such as estradiol or progesterone such as norethisterone acetate at a level of 0.1-10 wt.%, being used as a cataplasm for virtually anhydrous plasters.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO